UNIVERSITE PAUL SABATIER - TOULOUSE

U.E.R. DES SCIENCES MEDICALES

ANNEE 1972 N° 96

METASTASES PLEURO-PULMONAIRES RÉVÉLATRICES DE CANCERS GÉNITAUX CHEZ LA FEMME

A PROPOS DE CINQ OBSERVATIONS

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement en Juin 1972

PAR

GEORGES LUCCIONI

Membres du Jury :

MM. J. MIGUERES	*Président*
J. POULHES	
A. JOVER	*Assesseurs*
P. COMBES	
J.-L. ALBAREDE	*Suppléant*

1972

IMPRIMERIE « LA TYPO-LINO »
14, Rue Cujas, 14
TOULOUSE

METASTASES PLEURO - PULMONAIRES REVELATRICES DE CANCERS GENITAUX CHEZ LA FEMME

A propos de cinq Observations

UNIVERSITE PAUL SABATIER - TOULOUSE

U.E.R. DES SCIENCES MEDICALES

ANNEE 1972 N° 96

METASTASES PLEURO-PULMONAIRES RÉVÉLATRICES DE CANCERS GÉNITAUX CHEZ LA FEMME

A PROPOS DE CINQ OBSERVATIONS

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement en Juin 1972

PAR

GEORGES LUCCIONI

Membres du Jury :

MM. J. MIGUERES	*Président*	
J. POULHES		
A. JOVER	*Assesseurs*	
P. COMBES		
J.-L. ALBAREDE	*Suppléant*	

1972

IMPRIMERIE « LA TYPO-LINO »
14, Rue Cujas, 14
TOULOUSE

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université .... MM. LARENG — 2me Vice-Président ..... MARTIN
1er Vice-Président ..... MATHIS — 3me Vice-Président ..... MOUNIQ

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité de Sciences Méd. Toul.-Purpan — MONNIER

Directeur de l'Unité de Sciences Méd. Toul-Rangueil — ENJALBERT

DOYENS HONORAIRES

MM. LAZORTHES — CALVET.
BRUSTIER.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. VALLOIS. — BUGNARD. — CALMETTES.
TAPIE. — VINCENT. — THOMAS
DELAS. — MOREL. — LAGROT.
RISER. — BOUISSET. — FABRE
DESFEORGES-MERIEL — JAHIER

PROFESSEURS

Cliniq. Médic. et Cardiolog. . MM. DARDENNE.
Clinique Médicale Sud .. .. GADRAT.
Clinique Chirurgicale .. .. .. FICAT
Cliniq. Chirurg. A et Gynécol. POULHES.
Clinique Chirugicale B et du Cancer .. .. GRIMOUD.
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique. .. .. .. PASQUIE.
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique .. ENJALBERT.
Cliniq. de Chir. Cardio-Vasc.
Cliniq. des Mal. cut. et syph. BAZEX
Clin. des Mal. des Voies urin. LHFZ.
Cliniq. des Mal. infectieuses. ARMENGAUD M.
Clinique des Maladies Infantiles et Puériculture .. .. SOREL.
Cliniq. Méd. de la Prem. Enf.
Clinique de Neuro-chirurgie .. LAZORTHES G.
Cliniq. Neurolg. et Psychia. GERAUD.
Clinique Obstétricale .. .. .. PONTONNIER.
Clin. Odonto-Stomatologique. CADENAT.
Clinique Ophtalmologique. .. DEODATI
Clinique O. R. L. et Chirurgie Maxillo-Faciale .. .. CALVET.
Clin. de Pneumo-Phtisiologie. DELAUDE.
Clinique Rhumatologique .. .. RUFFIE, René.
Accouch. et Obstét. sociale .. MONROZIES
Anatomie .. .. BASTIDE
Anatomie Pathologique .. .. FABRE, Jacques.
Anatomie Appliquée ..... M .....
Anesthésie et réanimation .. LARENG Louis
Bactériologie ENJALBERT, Mme
Biophysique Médicale A .. .. AUVERGNAT.
Biophysique Médicale B .. .. BRU.
Chimie Biologique .. .. VALDIGUIE, Paul.
Electro-Radiologie .. .. .. MARQUES.
Embryologie Générale. .. .. BROUSSY, Jean.
Hématologie .. .. RUFFIE, Jacques.
Histologie .. .. BIMES.
Hydrologie Thérap. et Climat. DENARD
Cardiologie clinique expérim. CALAZEL
Hygiène et Médecine Sociale. MONNIER.
Immunologie .. .. DUCOS.
Médec. Lég. et Méd. du Trav. PLANQUES.
Pathologie Chirurgicale .. .. DAMBRIN.
Path. Gén. et Méd. Expérim. BOULARD
Pathologie Médicale .. .. .. RIBAUT.
Physiologie .. .. LAPORTE, Yves
Physiologie Appliquée et Pharmacologie .. .. BAISSET.
Sémiologie et Clinique Médicale .. .. LAPORTE, Jacques
Thérapeutique. .. .. DARNAUD

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique .. .. MM. BOUISSOU.
Biochimie Médicale .. .. .. DOUSTE-BLAZY.
Chirurgie Générale ..... GEDEON
Histologie et Embryologie. .. GUILHEM.
Histologie et Embryologie .. PLANEL
Médecine Générale .. .. .. RASCOL.
Oto-Rhino-Laryngologie .. .. .. CLAUX.
Physiologie. .. .. MONTASTRUC.
Physiologie. .. .. BESSOU
Pneumo-Phtisiologie .. .. .. MIGUERES.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique .. .. MM. FABRE, Jean
Bactériologie, Parasitologie, Virologie .. .. LARENG Mme M.B.
Biochimie Médicale .. .. .. VALDIGUIE, Pierre.
Carcinologie .. .. ESTRADE.
Chirurgie Générale .. .. .. SARRAZIN.
Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire .. .. MM. ESCHAPASSE.
Electro-Radiologie .. .. .. PONS.
Electro-Radiologie .. .. .. ROULLEAU.
Médecine générale et thérapeutique .. .. BOLLINELLI
Médecine Générale .. .. .. ARLET.
Pédiatrie .. .. DALOUS.
Neuro-Chirurgie .. .. ESPAGNO, Jacques
Psychiatrie .. .. GAYRAL
Médecine Générale et Thérapeutique .. .. SUC.
Pédiatrie .. .. REGNIER.
Médecine Générale ..... RIBET.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et organogénèse. . JUSKIEWENSKI S.
Anesthésiologie .. .. VIRENQUE
Bactériologie-Virologie ..... DIDIER, Mme
Biophysique .. .. REGIS
GUIRAUD Robert
Cardiologie ..... BONHOURE
Chirurgie générale. .. .. .. ESCAT Jean
COSTAGLIOLA
Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire .. .. .. PUEL.
Dermatologie, Vénéréologie .. DUPRE
Gynécologie-Obstétrique .. .. PONTONNIER G.
Histol., Embryol., Cytogénét. SOLEILHAVOUP
Im. Hémat. Mal. du Sang. .. BIERME Robert
Médecine générale et thérapeutique .. .. BES.
Médecine interne .. .. FEDOU.
LE TALLEC.
Médecine Légale .. .. GREZES-RUEFF.
Médecine du Travail .. .. PUJOL M.
Néphrologie .. .. CONTE J.
Neuro-Chirurgie .. .. LAZORTHES Y.
Orthop., Traum., Chir. Plast. UTHEZA Guy
Parasitologie .. .. LARROUY
Pédiatrie génétique médicale. ROCHICCIOLI P.
Pneumo-Phtisiologie .. .. .. ALBAREDE J.-L.
JOVER
Physiologie ..... GERAL J.-P.
Physiologie .. .. PAGES Bernard
Radiologie .. .. COMBES Pierre
Thér., Réan. méd., Rééduc. font. et Hydr. .. .. SALVADOR M.
Urologie .. .. PONTONNIER P.

AGREGES

Chirurgie Générale .. .. .. GAUBERT.
Ophtalmologie .. .. BEC.

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale. .. .. .. MM. SOUQUET.
Pathologie Chirurgicale .. .. DIEULAFE.
Obstétrique. .. .. ESPAGNO, Guy.
Pathologie Expérimentale .. .. GLEIZES.

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie .. .. M. LABOUCARIE.

Secrétaire général de l'Université : M. PRINEAU J.-P.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

UNIV. LEIDEN BIBL.

JE DEDIE CE TRAVAIL

A MON GRAND-PERE ET A MA GRAND-MERE

Leur vie sera pour moi un exemple difficile à imiter.

Que ce travail soit leur récompense et l'humble témoignage de ma reconnaissance.

A MON PERE ET A MA MERE

Que cette thèse soit pour eux un gage de ma tendresse et de mon profond respect.

A MON EPOUSE

Qui m'a tant aidé et encouragé par sa présence à mes côtés au long de mes études.

En témoignage de mon profond amour.

A MES ENFANTS

En remerciement pour la joie et le bonheur qu'ils apportent dans ma vie.

A MES BEAUX-PARENTS

Je leur dois beaucoup; que ce travail soit à leurs yeux le témoignage de ma profonde affection et de ma vive reconnaissance pour leur inlassable dévouement.

A MES FRERES

A MA BELLE-SŒUR

A MES BEAUX-FRERES

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUTE MA BELLE-FAMILLE

A MA MARRAINE, LE DOCTEUR H. AGUILAR-GALBES
ET AU DOCTEUR I. AGUILAR

Qu'ils veuillent bien trouver ici le témoignage de ma reconnaissance pour leurs bons conseils et leur affection.

A MON AMI LE DOCTEUR A. LEVY

Qu'il trouve ici la preuve de notre amitié, scellée par des efforts communs dans le travail.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. MIGUERES

Professeur de Pneumo-Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse dont il nous a inspiré le sujet.

Il a toujours manifesté à notre égard une vive sympathie et une grande bienveillance.

Qu'il veuille bien trouver dans ce travail notre désir de suivre très respectueusement son exemple dans l'exercice de la médecine.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. POULHES

Professeur de Clinique Chirurgicale et Gynécologique
Chirurgien des Hôpitaux

Permettez-nous de vous remercier et de vous assurer de notre déférente considération pour l'accueil que vous nous avez réservé et l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

Vous avez bien voulu accepter de juger cette thèse.

Veuillez recevoir ici le témoignage de notre profonde gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. JOVER

Maître de Conférence Agrégé de Pneumo-Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux

Tout au long de ce travail, vous n'avez cessé de nous guider et de nous conseiller.

Nous vous prions de croire à toute notre gratitude pour avoir bien voulu vous intéresser à nos efforts et nous aider dans la réalisation de cette thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. COMBES

Maître de Conférence Agrégé de Radiologie
Radiologiste des Hôpitaux

Vous avez bien voulu vous intéresser à cette thèse.

Votre présence parmi nos juges nous honore.

Que ce travail vous apporte l'assurance de notre très vive reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-L. ALBAREDE

Maître de Conférence Agrégé de Pneumo-Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions pour la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

En témoignage de notre très vive gratitude.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE

ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. ARMENGAUD

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LAPORTE

Professeur de Séméiologie et Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MONTASTRUC

Professeur de Physiologie

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. PLANEL

Professeur d'Histologie et d'Embryologie

Sous-Directeur de l'U.E.R. de Physique Spatiale

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-M. SUC

Professeur de Médecine Générale et de Thérapeutique

Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR B. LALANNE

Chirurgien-Chef de l'Hôpital de Figeac

Qui nous a si amicalement reçu dans son service de chirurgie. Son constant et brillant exemple a fortement contribué à notre formation.

En témoignage de notre attachement.

A MADAME LE DOCTEUR A. CANTEGRIL

Assistante des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. LAYSSOL

Assistant des Hôpitaux

INTRODUCTION

Les cancers secondaires localisés sur l'appareil respiratoire sont fréquents; pour WILLIS, 30 % des cancers viscéraux essaiment au niveau du poumon ou de la plèvre; cependant, il est moins habituel de voir apparaître une métastase avant même que la lésion primitive ne se soit manifestée.

Concernant le problème plus particulier des métastases pleuro-pulmonaires des cancers génitaux chez la femme, s'il est vrai qu'elles sont monnaie courante, il reste que les métastases révélatrices sont bien moins fréquentes. GALY (20) publie une statistique portant sur 328 pleurésies, dont 56 d'origine néoplasique (32 femmes et 24 hommes). Chez les femmes, l'auteur dénombre à l'origine de ces pleurésies métastatiques :

— 13 cancers du sein
— 4 cancers utérins
— 3 cancers de l'ovaire.

La prédominance féminine des pleurésies malignes avant 50 ans, paraît essentiellement due à la relative fréquence, à cet âge, des tumeurs mammaires et génitales. CHRETIEN (12) publie une statistique portant sur 847 épanchements pleuraux dont 38 métastatiques chez la femme. Les principales étiologies en sont :

— 24 cancers du sein
— 6 cancers du corps de l'utérus
— 1 cancer du col utérin.

Dans le service de Pneumo-Phtisiologie du Professeur J. MIGUERES, au Centre Hospitalier Universitaire de TOULOUSE, une statistique, portant sur 250 pleurésies, a permis de colliger 86 épanchements néoplasiques. Parmi ces pleurésies, 5 étaient d'origine ovarienne, dont 3 révélatrices, et 5 d'origine utérine, dont aucune révélatrice.

Sont également rapportés, dans le présent travail, un lâcher de ballons et une miliaire pulmonaire révélateurs de cancers génitaux chez la femme.

De tels tableaux posent essentiellement un problème de diagnostic étiologique, et celui-ci n'a pas qu'un intérêt doctrinal; des sanctions pratiques peuvent en découler. Malgré la gravité notoire de ces métastases pleuro-pulmonaires, les ressources combinées de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie peuvent être employées avec un bénéfice durable.

Les moyens de diagnostic à mettre en œuvre pour détecter le point de départ de la métastase sont nombreux et parfois très spécialisés. On verra, à l'occasion de ce travail, la séquence des investigations, parfois très longues, qui mèneront au diagnostic.

Une importante compilation bibliographique a permis de constater que très peu d'auteurs ont abordé le problème des métastases révélatrices d'affections génitales chez la femme; cependant, l'intérêt diagnostique et thérapeutique en est réel.

Ces pleurésies néoplasiques secondaires, parfois de grande abondance, à reproduction rapide, épuisantes pour la malade, posent un problème thérapeutique délicat. Elles peuvent bénéficier d'un talcage de plèvre, d'un traitement antimitotique local par moutarde ou par or radioactif pour les auteurs étrangers; conjointement, le cancer primitif sera traité par une polychimiothérapie aussi adaptée que possible, par une hormono-

thérapie progestative massive, de promotion plus récente, et par une chirurgie complémentaire le cas échéant.

Il nous a paru opportun, à propos d'une série de cinq observations colligées en peu de temps, d'aborder les différents centres d'intérêt précités, en étudiant le problème des métastases pleuro-pulmonaires révélatrices de cancers génitaux chez la femme.

PREMIERE PARTIE

LES MALADES

I. — CHOIX DES MALADES.

Ce travail est basé sur l'étude de cinq cas de métastases pleuro-pulmonaires chez des femmes âgées de 37 à 79 ans, qui ont été hospitalisées dans le Service de Pneumo-Phtisiologie du Professeur J. MIGUERES, au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, au cours des années 1966 à 1971.

Le fait particulier, commun à ces cinq malades, est que leur affection pleuro-pulmonaire, primitivement d'allure autonome, a été révélatrice d'une néoplasie génitale jusqu'alors insoupçonnée.

Les observations que nous rapportons maintenant résument l'histoire clinique de ces cinq malades ainsi que les possibilités permises par la thérapeutique.

II. — PRESENTATION DES OBSERVATIONS

Observation n° 1.

Mme L... Marie, 79 ans, est hospitalisée dans le Service le 2 novembre 1966 pour un épanchement pleural gauche de grande abondance (fig. n° 1).

Aucun antécédent pathologique n'est à signaler. Début clinique 3 semaines auparavant par :

— point de côté
— toux sèche
— dyspnée progressive
— T° à 38°.

Des ponctions pleurales répétées ramènent chacune environ 1 litre de liquide hémorragique. Présence de cellules néoplasiques dans le liquide.

Un bilan étiologique est entrepris :

— l'anamnèse ne donne aucune orientation;
— l'examen clinique ne montre rien d'anormal;
— les radio-tomographies pulmonaires n'objectivent aucune lésion parenchymateuse sous l'épanchement;
— la bronchoscopie et la biopsie bronchique ne donnent aucune orientation;
— la ponction biopsie de plèvre révèle la présence de petits bourgeons et d'embols épithéliomateux au niveau de la bordure pleurale, dans un contexte d'œdème et de congestion;
— l'urographie intra-veineuse est normale;
— l'examen gynécologique est normal;
— la biopsie d'endomètre révèle :

> « Fragments d'un épithélioma peu différencié dont l'allure générale serait en faveur d'une origine ovarienne de la prolifération tumorale. Ces fragments ne correspondraient pas à un adéno-carcinome utérin ». (Laboratoire Central d'Anatomo-pathologie - Toulouse).

Traitement par polychimiothérapie continue pendant trois mois :

- ◆ Endoxan IV : 2 fois par semaine.
- ◆ Methotrexate I M : 2 fois par semaine.

Fig. n° 1.
Madame L.... Marie, 79 ans.
Pleurésie gauche de grande abondance.

En février 1967, récidive de l'épanchement pleural gauche. Le bilan radio-tomograhique ne montre pas de modification par rapport au bilan précédent.

Examen gynécologique toujours normal.

Poursuite du traitement polychimiothérapique continu pendant 12 mois. Décès le 11 février 1968. Pas de vérification anatomique.

La survie a donc été de 16 mois chez cette malade.

⁂

Observation n° 2.

Mme L... Renée, 37 ans, entre le 26 mars 1968 dans le Service de Pneumologie, pour un « lâcher de ballons » pulmonaire.

Aucun antécédent pathologique.

Découverte deux mois auparavant, au cours d'un examen radiologique systématique, d'un « lâcher de ballons » bilatéral (fig. n° 2).

Le bilan pratiqué avant l'hospitalisation ne montre aucune anomalie :

— Scintigraphie thyroïdienne normale.
— Frottis vaginal : absence de cellules carcinomateuses (classe P1.).
— Coelioscopie (Professeur Poulhes) normale.
— Urographie intra-veineuse normale.

Dans le Service, le bilan est complété :

— Bronchoscopie et biopsie normales.
— Mammographie normale.
— Transit gastro-duodénal normal.
— Lymphographie le 26 avril 1968 : images lacunaires au niveau de la chaîne iliaque externe droite et de la chaîne lombo-aortique gauche qui sont celles de métastases épithéliomateuses n'induisant pas de réaction ganglionnaire au niveau des éléments envahis, ayant la même régularité que les images pulmonaires.
— Biopsie ganglionnaire sous laparotomie d'un volumineux ganglion ilio-lombaire repéré par lymphographie (28-5-68) : métastase d'un épithélioma glandulo-papillaire d'origine ovarienne quasi certaine.

Une hystérectomie totale avec ovariectomie bilatérale sont pratiquées le 12 juin 1968. A l'expertise de la pièce, il s'agit en fait d'un épithélioma tubaire in situ de type papillaire.

Fig. n° 2.
Mme L... Renée, 37 ans.
Tomographie objectivant un lâcher de ballons
(découverte de dépistage systématique).

Suites opératoires difficiles, avec ictère rétentionnel nécessitant une exploration du pédicule hépatique; nombreuses adénopathies métastatiques; création d'une dérivation. Dans les jours suivants : hématémèse, puis ascite.

Les radiographies thoraciques objectivent une extension des lésions (fig. n° 3).

Fig. n° 3.

Mme L... Renée.

Les deux plages pulmonaires sont envahies par la métastase.

Traitement par polychimiothérapie continue et diurétiques pendant 10 mois :

- ENDOXAN IV.
- ALDACTONE.

Décès par cachexie. La survie de cette malade a été de 13 mois.

Observation n° 3.

Mme M... Juliette, 48 ans, adressée dans le Service le 9 octobre 1969, pour épanchement pleural droit de grande abondance (fig. n° 4).

Fig. n° 4.

Mme M... Juliette, 48 ans.

Image avant traitement de pleurésie droite, abondante, révélatrice d'un épithélioma ovarien.

Dans les antécédents, hypertension artérielle depuis 1960, bien traitée. Perturbation du cycle menstruel depuis 3 mois avec métrorragies.

La maladie débute par une toux et une sensation d'oppression. Syndrome pleurétique évident; de plus, l'examen gynécologique montre une tumeur génitale droite, irrégulière et dure.

— Ponction pleurale : 200 cc de liquide séro-fibrineux orangé trouble; à l'examen histologique, quelques cellules suspectes de malignité évoquant un épithélioma cylindrique.
— Ponction biopsie de plèvre négative.
— Radio-tomographies : épanchement pleural droit; pas de lésion parenchymateuse visible.
— Bronchoscopie normale; aspiration et biopsie normales.
— Coelioscopie (Professeur POULHES, le 15-10-1969) : Tumeur des deux ovaires.

Ovariectomie bilatérale avec hystérectomie totale; du point de vue anatomo-pathologique :

— *Macroscopiquement*, kystes séreux, hémorragiques, présentant des végétations intrakystiques très importantes avec liquide hémorragique. Muqueuse utérine très proliférative.
— *Microscopiquement*, confirmation de la néoplasie : Epithélioma papillaire des deux ovaires; de plus, épithélioma cylindrique de l'endomètre, et non greffe, car toute la muqueuse est prise, et il y a continuité avec les glandes du fond encore normales.

Traitement post-opératoire par polychimiothérapie antimitotique pendant 6 mois :

◆ ENDOXAN IV
◆ METHOTREXATE
◆ VELBE
◆ 5 F. U.
◆ Puis NORFOR seul depuis 8 mois.

L'épanchement pleural s'est asséché. La patiente est actuellement en excellente condition physique (fig. n° 5).

Fig. n° 5.

Mme M... Juliette.

Radiographie pulmonaire après traitement : la pleurésie est asséchée.

Observation n° 4.

Mlle R... Odette, 38 ans, est vue le 22 octobre 1969 dans le Service de Pneumologie pour épanchement pleural droit abondant (fig. n° 6).

Fig. n° 6.

Abondante pleurésie droite révélatrice d'un épithélioma papillaire de l'ovaire.

Pas d'antécédent pathologique.

Début progressif, un mois auparavant, par point de côté et amaigrissement de 6 kilos. Pas de fièvre.

Séjour à l'Hôpital de Montauban où plusieurs ponctions évacuatrices ramènent chacune environ 2,5 litres de liquide hémorragique dans lequel sont décelées des cellules néoplasiques.

Dans le Service, bilan étiologique :

— Examen clinique ne montrant rien d'anormal.
— Examen gynécologique difficile, le T.V. étant impossible en raison de la virginité de la patiente.
— Vitesse de sédimentation globulaire : 38/90.
— Radio-Tomographies : épanchement pleural droit.
— Bronchoscopie normale.
— Transit gastro-duodénal : ptose gastrique.
— Urographie intra-veineuse : ptose rénale droite.
— Ponction biopsie de plèvre : prolifération tumorale maligne, correspondant à un épithélioma de type cylindrique, d'architecture papillaire.

L'origine de cette tumeur est très en faveur d'un épithélioma papillaire ovarien.

Transfert en chirurgie Nord (Professeur POULHES).
— Coelioscopie : ascite et tumeur bilatérale bourgeonnante de l'ovaire.

Intervention le 16-12-1969; néoformation des deux ovaires, bloquant le petit bassin; adhérente au sigmoïde et comblant la partie haute du cul-de-sac de Douglas. Mobilisation difficile d'une masse ovarienne kystique contenant un liquide noir filant.

Hystérectomie totale.

Examen histologique : Epithélioma papillaire typique de l'ovaire peu volumineux mais pluricentrique.

Suites opératoires : occlusion au 6e jour; réintervention sur bride épiploïque .Evolution normale.

Traitement : polychimiothérapie antimitotique continue pendant 8 mois :

◆ ENDOXAN
◆ METHOTREXATE.

Ensuite, depuis juillet 1970 : polychimiothérapie intermittente :

- ◆ 5 F U
- ◆ Endoxan
- ◆ et Norfor : 4 comprimés à 20 mg par jour.

La pleurésie est asséchée. Cette jeune femme est régulièrement suivie à la consultation externe du Service, et est actuellement en excellente forme.

Observation n° 5.

Mme C... Thérèse, 68 ans, hospitalisée le 1-6-1971, après la découverte d'une miliaire pulmonaire.

Pas d'antécédent pathologique. Cinq grossesses.

Début clinique deux mois auparavant avec asthénie importante, amaigrissement de 15 kilos en deux mois, et toux grasse avec expectoration abondante. Pas de fièvre.

— L'examen clinique met en évidence un ganglion dur, mobile, indolore, du creux sus-claviculaire gauche.
— Bronchoscopie normale.
— Transit gastro-duodénal : gastrite.
— Une ponction lombaire est faite le 2-6-1971 contre l'hypothèse d'une méningite bacillaire latente; elle est normale.
— Radio-tomographies : images réticulo-micronodulaires.
— Biopsie préscalénique droite de Daniels, le 14-6-1971, permet de mettre en évidence plusieurs ganglions; trois d'entre eux sont entièrement épithéliomateux; les larges plages néoplasiques sont occupées par une prolifération cellulaire où les atypies sont nombreuses et qui, par plages, dessinent des images glandulaires polyadénoïdes. Le Bleu Alcian montre que cet épithélioma est sécrétoire; l'origine la plus probable paraît être le sein.
— Urographie intra-veineuse normale.
— Le T.V. ne permet pas de percevoir l'utérus; le cul-de-sac gauche est souple et lisse; dans le cul-de-sac droit, on perçoit une masse douloureuse difficilement limitable.

Frottis. Au niveau des seins, impression de mastose diffuse. T.V. sous anesthésie générale: à droite, on retrouve une masse latéro-utérine de 5 cm sur 4 cm, rénitente, régulière, mobile, ovarienne très certainement. Cystocèle moyenne.

— Coelioscopie : ascite, 2 litres de liquide clair citrin. Miliaire péritonéale et intestinale diffuse, néoplasique. Masse ovarienne droite, lisse, régulière, non vascularisée, d'allure bénigne.

— Cytologie du liquide d'ascite, très suspecte, mais dont les éléments ne montrent aucune différenciation (classe P3).

— Biopsie d'endomètre : prolifération néoplasique endométriale prenant tantôt des aspects anaplasiques, tantôt des aspects glandulaires. Cette prolifération s'accompagne de plages nécrotiques étendues; les atypies nucléaires sont relativement marquées.

Traitement :

- Injection locale intrapéritonéale de DEGRANOL.
- Polychimiothérapie intermittente : ENDOXAN, METHOTREXATE, NORFOR : 4 comprimés à 20 mg par jour.

L'ENDOXAN et le METHOTREXATE ont été administrés pendant un mois et demi, puis arrêtés car mal supportés.

Le traitement suivi par cette patiente est :

- BLEOMYCINE IV, 1 jour sur 2
- NORFOR, 4 comprimés par jour.

L'état général se détériore et le décès survient 4 mois après le début de l'hospitalisation.

III. — Tableau recapitulatif

Ces différentes observations peuvent se résumer dans le tableau suivant :

Observations	Age	Signes de début	Métastase révélatrice	Moyens diagnostiques	Siège de la lésion initiale	Vérification anatomique	Traitement
N° 1 Mme L... Marie	79	— Point de côté — Toux sèche — Dyspnée	Pleurésie gauche	P.B. plèvre ? Biopsie d'endomètre	Ovaire ?		Polychimiothérapie
N° 2 Mme L... Renée	37	— Radio pulmonaire systématique	Lâcher de ballons	Lymphographie Biopsie ganglionnaire	E.O.A. in situ trompe utérine	Hystérectomie Ovariectomie E.O.A. papillaire tubaire in situ	Polychimiothérapie
N° 3 Mme M... Juliette	48	— Toux — Oppression	Pleurésie droite	Histologie du liquide pleural Cœlioscopie	2 ovaires Utérus (endomètre)	Hystérectomie Ovariectomie E.O.A. papil. des 2 ovaires E.O.A. cylind. endomètre	Polychimiothérapie 6 mois Norfor 2 ans
N °4 Mlle R... Odette	38	— Point de côté — Amaigrissement	Pleurésie droite	P.B. plèvre Cœlioscopie	2 ovaires	Hystérectomie Ovariectomie E.O.A. papillaire de l'ovaire	Polychimiothérapie Norfor : 4 cp/jour
N° 5	68	— Toux — Amaigrisse-		Biopsie préscalénique			Polychimiothérapie

IV. — OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

Parmi la littérature compulsée, les recherches bibliographiques ont permis de retrouver quatre observations de malades dont les cas se rapprochent sensiblement de ceux de nos malades personnelles; trois d'entre elles ont été publiées par SATTLER, qui a réalisé d'importants travaux relatifs aux épanchements dans les cavités cœlomiques; la quatrième est rapportée par BALMES.

⁂

OBSERVATION N° 1 (SATTLER).

Femme de 44 ans, sans antécédents pathologiques.

Douleur thoracique au niveau du sein gauche, irradiant vers le bras.

Epanchement pleural gauche. Ponction : 2.250 cc d'exsudat séreux clair.

Pleuroscopie : visualisation d'excroissances gélatineuses et roses de la taille de lentilles, à la partie inférieure de la cavité pleurale.

Examen clinique complet normal; l'examen gynécologique en particulier reste normal.

Traitement par radiothérapie. Mort par cachexie 1 mois après.

Autopsie : carcinose pleurale; carcinome papillaire de l'ovaire (43).

⁂

OBSERVATION N° 2 (SATTLER).

Femme de 60 ans, sans antécédents pathologiques.

Anorexie, dyspnée sans fièvre.

Epanchement pleural droit. Ponction : 1000 cc d'exsudat séro-hémorragique.

Pleuroscopie : visualisation d'une formation tumorale ayant l'allure d'un champignon gélatineux au niveau de la plèvre diaphragmatique. La métastase parait évidente.

Les recherches de la tumeur primitive demeurent vaines.

Rémission de quelques mois puis récidive de l'épanchement pleural droit.

L'examen gynécologique, renouvelé, montre une tumeur ovarienne gauche.

Traitement par radiothérapie.

L'autopsie confirme la carcinose pleurale et le carcinome papillaire de l'ovaire (43).

***

Observation n° 3 (Balmes).

Femme de 70 ans vue pour épanchement pleural gauche, après altération de l'état général et pyrexie modérée.

Ponction pleurale : liquide sérofibrineux puis récidives hémorragiques.

Présence de cellules néoplasiques dans le liquide, issues d'un épithélioma vraisemblablement papillaire.

Bilan étiologique avec : scintigraphie thyroïdienne, T.G.D., U.I.V., examen gynécologique normal.

Bronchoscopie : sténose du tronc basal gauche; immobilité et infiltration des bronches basales gauches, témoin de l'extension néoplasique.

Traitement par cyclophosphamide (Endoxan) mais complications et mort.

La vérification anatomique permet de trouver un épithélioma germinatif microscopique de l'ovaire (2).

Observation n° 4 (Sattler).

Femme de 62 ans, sans antécédents pathologiques.

Dyspnée brutale sans toux ni point de côté. Apyrexie. Epanchement pleural droit. Ponction : 1800 cc d'exsudat séreux

clair. Pleuroscopie : carcinose pleurale métastatique d'un adéno-carcinome évolutif.

Examen gynécologique : tumeur annexielle droite.

Hystérectomie avec ovariectomie bilatérale; carcinome de l'ovaire.

Traitement post-opératoire par radio et chimiothérapie; injection intrapleurale d'or radioactif. Décès 5 mois après le début de l'hospitalisation (46).

Ces quatre observations bibliographiques peuvent être résumées ainsi :

Observations	Age	Signes de début	Métastase révélatrice	Moyens diagnostiques	Siège de la lésion initiale	Vérification anatomique	Traitement
N° 1 (SATTLER)	44	Douleur thoracique gauche	— Infiltrat lob. sup. gauche — Pleurésie gauche	Pleuroscopie	Ovaire	Autopsie Carcinome papillaire de l'ovaire	Radiothérapie
N° 2 (SATTLER)	60	Dyspnée	— Pleurésie droite	Pleuroscopie	Ovaire	Autopsie Carcinome papillaire de l'ovaire	Radiothérapie
N° 3 (BALMES)	70	— Toux — Dyspnée — Baisse état général	— Pleurésie gauche	— Histologie du liquide pleural	Ovaire	Autopsie E.O.A. germinatif microscopique de l'ovaire	Polychimiothérapie
N° 4 (SATTLER)	62	Dyspnée	— Pleurésie droite	Pleuroscopie	Ovaire	Hystérectomie Ovariectomie Kysto-carcinome de l'ovaire	Radiothérapie Polychimiothérapie Or radioactif

DEUXIEME PARTIE

COMMENTAIRES

I. — GENERALITES

1°) FREQUENCE.

Les métastases pleuro-pulmonaires révélatrices de cancers génitaux chez la femme sont des faits relativement fréquents.

Dans le Service de Pneumo-Phtisiologie du Professeur J. MIGUERES, à TOULOUSE, sur une statistique portant sur 250 malades atteints de pleurésies, 86 étaient des pleurésies cancéreuses. Parmi celles-ci, 5 pleurésies métastatiques d'origine ovarienne et 5 pleurésies métastatiques d'origine utérine. Sur ces 10 épanchements métastatiques d'un cancer génital, 3 seulement furent révélateurs de tumeur ovarienne.

Les deux autres observations de ce travail concernent un lâcher de ballons et une miliaire diffuse.

2°) LESIONS ANATOMIQUES.

Les *épanchements* révélateurs de néoplasie d'origine génitale chez la femme, sont des épanchements de grande abondance, d'apparition assez rapide, entraînant point de côté, toux sèche et dyspnée progressive. Le syndrome pleurétique a été toujours très net.

Le liquide pleural est hémorragique deux fois sur trois. Enfin, l'épanchement, dans les trois cas, était unilatéral droit ou gauche, et se renouvelait très vite, nécessitant des ponctions pleurales itératives.

Le *lâcher de ballons* est de découverte systématique au cours d'un examen de la Médecine du Travail. Aucun antécédent pathologique n'était signalé. L'atteinte parenchymateuse est importante, généralisée, avec des images métastatiques d'assez grande taille (5 à 15 mm).

La *miliaire pulmonaire* a été découverte par la radiographie, à l'occasion de manifestations fonctionnelles et générales (asthénie, amaigrissement récent).

II. — PRINCIPAUX ARGUMENTS DIAGNOSTIQUES.

Les problèmes diagnostiques soulevés par la découverte d'un épanchement pleural d'allure primitive ou par un lâcher de ballons sont de difficulté très inégale.

Le lâcher de ballons est immédiatement suggestif d'un processus cancéreux métastatique.

Le problème d'une pleurésie autonome est toujours plus malaisé. La nature hémorragique de l'épanchement peut évoquer une étiologie maligne. L'aspect séro-fibrineux, sans récuser la malignité, est à priori moins suspect.

De toute façon, un bilan général complet, ainsi qu'une séquence parfois complexe d'investigations comportant, dans le cas des épanchements, le bilan propre de la pleurésie, sont toujours indispensables pour établir le point de départ du processus métastatique.

La tumeur primitive siège au niveau de l'ovaire, parfois même des deux ovaires simultanément.

L'utérus et la trompe peuvent également être à l'origine de ces métastases pleuro-pulmonaires.

Le bilan s'appuiera sur des arguments de présomption et sur des arguments de certitude.

A. - Arguments de presomption.

1°) *Cliniques.*

Ils sont rares; en effet, on ne peut tirer aucun argument de la notion d'âge; de même, aucun signe d'orientation n'est fourni par le mode de début qui peut être très variable, ou par le tableau clinique.

Dans le cas des épanchements pleuraux, on complète l'examen clinique proprement dit par la ponction pleurale. Le liquide peut être séro-fibrineux ou hémorragique.

Beaucoup plus important est le caractère de reproduction rapide du liquide. Au fur et à mesure de l'évolution, les ponctions doivent être rapprochées afin de soulager la dyspnée de la malade. Courcoux (58) cite une observation où la quantité de liquide retirée fut de 72 litres en dix mois. Fourestier et Duret (58) retirèrent 310 litres en un an. Il est remarquable de constater que, malgré l'importance de ces chiffres, souvent la malade conserve un état général satisfaisant.

2°) *Radiologiques.*

Les *radiographies* montrent des images d'épanchement pleural ou de lésions parenchymateuses :

— Foyer infiltratif;

— Lâcher de ballons;

— Miliaire carcinomateuse.

Aux stades initiaux, les caractères radiologiques de ces épanchements sont dépourvus de toute spécificité.

Aux stades avancés, la radiographie après pneumoséreuse peut montrer, après évacuation presque complète du liquide, sur des clichés simples, ou mieux en tomographie, sous diverses incidences, des aspects polycycliques ou mamelonnés de la plèvre; mais ces aspects de la plèvre, évocateurs de cancer, ne sont guère le fait d'épanchements révélateurs de métastases.

3°) *Endoscopiques.*

La bronchoscopie permet de constater quelques fois soit des images de compression extrinsèque secondaire aux métastases ganglionnaires néoplasiques, soit aussi de fausses lésions, conséquence dynamique du liquide sur l'arbre bronchique. Mais souvent elle n'amène aucune preuve (cf. nos observations).

B. - Arguments de certitude.

1°) *Examen du liquide pleural.*

Il est fréquent que le liquide de ponction soit macroscopiquement ou microscopiquement hémorragique.

Les attributs biochimiques ou enzymatiques de ces épanchements n'ont aucune spécificité, comme il résulte des recherches modernes sur le caractère des pleurésies néoplasiques (30, 31, 32, 33).

Du point de vue biochimique, ont été étudiés :

— Le glucose pleural
— L'électrophorèse sur papier du liquide pleural
— La fluorescence de la tétracycline dans le liquide de ponction. L'école toulousaine, avec Migueres, Jover et Vert a particulièrement étudié ce problème (30).

Pour ce qui est du *glucose* et de *l'électrophorèse* du liquide pleural, bien que l'on puisse retenir pour chaque variété étiologique de pleurésies certains caractères particuliers, la grande dispersion des résultats fait que, considérés isolément, ces examens biochimiques n'ont qu'une très faible valeur pour l'orientation du diagnostic.

A noter que le taux des globulines alpha 2 pleurales pourrait avoir une certaine valeur d'orientation, surtout au cours des pleurésies métastatiques, par son abaissement habituel (encore qu'inconstant), contrastant avec un taux fréquemment élevé d'alpha 2 sériques.

Quant au *test de fluorescence* de la tétracycline fondé, d'une part sur la propriété des antibiotiques du groupe de la tétracycline de développer une fluorescence jaune en lumière ultra-violette, en pH alcalin; d'autre part, sur la localisation préférentielle démontrée par Rall et ses collaborateurs en 1957 de la tétracycline dans les tissus tumoraux, il donne, même dans sa technique améliorée dite « in vitro » (31), un trop fort contingent de faux résultats positifs pour être fiable.

Les *dosages enzymologiques* pratiqués sur les liquides d'épanchements pleuraux en vue du diagnostic étiologique ont connu une certaine faveur ces dernières années, notamment à la suite de l'intérêt suscité par la quasi-spécificité d'un taux élevé d'amylase au cours des pleurésies des pancréatites chroniques.

L'étude des phosphatases acides, des phosphatases tartrates labiles, des phosphatases alcalines, de la lactico-déshydrogénase totale dans les liquides d'épanchement, même confrontée avec les dosages sériques homologues et concomitants semble dénuée de toute valeur d'orientation pour le diagnostic étiologique des pleurésies (32).

La *découverte de cellules néoplasiques* dans le liquide de ponction permet d'affirmer le diagnostic. Encore faut-il insister sur les difficultés de cet examen, qui doit être répété. L'interprétation, de l'avis même des cytologistes, en est souvent très difficile en raison surtout de la possibilité de fausse positivité. Entre les mains de cytologistes avertis, il donne cependant des résultats de plus en plus fiables.

Il est classique de distinguer la gradation suivante :

— Classe I : pas d'éléments anormaux.
— Classe II : éléments anormaux mais sans caractère tumoral.
— Classe III : éléments suspects quant à leur nature tumorale.
— Classe IV : éléments tumoraux en petit nombre.

— Classe V : éléments tumoraux en grand nombre.

Il est à remarquer que le diagnostic d'origine est parfois possible.

Parmi les sept observations personnelles et bibliographiques d'épanchement pleural rapportées ici, des cellules néoplasiques ont été retrouvées quatre fois dans le liquide de ponction :

— Observation n° 1 : présence de cellules cancéreuses.
— Observation n° 3 : présence de cellules néoplasiques évoquant un épithélioma cylindrique.
— Observation n° 4 : présence de cellules cancéreuses d'architecture papillaire.
— Observation n° 3 (de la littérature) : présence de cellules néoplasiques issues d'un épithélioma vraisemblablement papillaire.

L'histologie du liquide pleural a permis, dans trois cas, d'obtenir une orientation quant à l'origine de ces cellules néoplasiques.

2°) *Ponction-biopsie de plèvre.*

Elle se fait à l'aide d'aiguilles de divers modèles, les plus utilisées dans le Service étant l'aiguille d'ABRAMS et l'aiguille de FOUQUET-CASTELAIN.

De réalisation facile avec un minimum d'entraînement, cet examen, d'une complète innocuité, est d'une très grande rentabilité.

L'interprétation histologique doit en être confiée à un anatomo-pathologiste entraîné.

Dans bien des cas, la ponction-biopsie de plèvre permet une orientation étiologique du diagnostic. Ainsi, la ponction-biopsie de plèvre effectuée chez trois malades de nos observations personnelles, s'est-elle montrée deux fois positive :

— Observation n° 1 : bourgeons et embols épithéliomateux.

— Observation n° 3 : ponction-biopsie de plèvre négative.
— Observation n° 4 : prolifération tumorale maligne correspondant à un épithélioma de type cylindrique, d'architecture papillaire; l'origine de cette tumeur est très en faveur d'un épithélioma papillaire de l'ovaire.

En ce qui concerne cette dernière observation, la ponction-biopsie de plèvre s'est montrée très précise, et a facilité le diagnostic.

Cet examen est donc d'un grand intérêt, cependant il ne faudrait pas pour autant négliger les autres moyens de diagnostic.

3°) *La pleuroscopie.*

Si donc la cytologie et la ponction-biopsie pleurale ne fournissent pas toujours de preuves suffisantes, on peut les demander à l'analyse macro et microscopique de la tumeur métastatique, qui sera faite par l'intermédiaire de la pleuroscopie et de la biopsie sous contrôle de la vue. C'est à SOPER que revient le mérite d'avoir adopté la technique de JACOBEUS (58). Les aspects pleuroscopiques rencontrés ont été décrits à plusieurs reprises, notamment par SERGENT et KOURILSKY qui ont vu « des mamelons, ou étendues de surface grenue, charnus, rougeâtres, luisants, donnant l'aspect d'amas de fraises ».

Signalons l'important travail de SATTLER, en 1958, enrichi d'une importante iconographie. SATTLER (46) et ses collaborateurs étudient à VIENNE, depuis près de vingt ans, tous les épanchements des séreuses de façon systématique. Par l'endoscopie et la biopsie, ils se sont plus particulièrement penchés sur le problème des pleurésies métastatiques.

Dans les diverses observations de cette thèse, l'épithélioma de l'ovaire occupe la première place dans l'étiologie des épanchements métastatiques de cancers génitaux chez la femme; en fait, le carcinome ovarien occupe la

troisième place dans la série des épanchements pleuraux, après le cancer du poumon et le cancer du sein.

Il est caractéristique du cancer de l'ovaire, de se manifester assez souvent, de façon initiale, par un épanchement pleural; SATTLER parle de « pleurésie originelle dans le cancer ovarien » (44).

Il existe une affinité entre l'ovaire et la cavité cœlomique, que ce soit dans l'épithélioma ovarien, où 42,3 % des métastases se font sous la forme d'épanchement pleural ou péritonéal (statistique de MAYER [44]), ou que ce soit dans le syndrome de DEMONS, MEIGS et CASS, dont nous reparlerons au chapitre du diagnostic différentiel, et qui se caractérise par une tumeur bénigne de l'ovaire à l'origine d'épanchements.

Dans presque tous les cas de cancer ovarien connu ou inconnu, compliqué par un épanchement pleural, SATTLER a pu, grâce à la pleuroscopie, éclaircir avec certitude l'origine de l'épanchement. L'histologie confirme le plus souvent le diagnostic suspecté (46).

On peut résumer les caractéristiques endoscopiques qui permettent le diagnostic macro-anatomique in vivo d'un carcinome ovarien métastasié :

— En général, exsudat à caractère hémorragique.
— Tumeurs molles, quasiment liquéfiantes, ayant tendance à saigner.
— Pétéchies et suffusions hémorragiques.
— Proliférations malignes en forme de framboise.
— Localisation isolée au niveau de la plèvre diaphragmatique ou au niveau de la partie basale de la cavité pleurale, voire même une accumulation frappante de bourgeons néoplasiques à ces mêmes niveaux.

Si l'on procède à l'endoscopie, à un stade relativement précoce de l'épanchement pleural, l'examen gynécologique peut encore être totalement négatif. La métastase

se manifeste donc bien avant la tumeur primitive. Et l'on conçoit alors toute la valeur de la pleuroscopie qui vient compléter les moyens diagnostiques des tumeurs ovariennes, alors même que l'étude clinico-palpatoire s'avère encore impuissante.

4°) *Biopsie sous pleuroscopie.*

Le prélèvement est fait au niveau des zones mamelonnées évocatrices, au niveau des tumeurs molles lorsqu'elles existent, mais dans le cas de pachypleurite banale, il faut faire le prélèvement sur la plèvre pariétale, de préférence au voisinage des zones symphysaires. Dans la majorité des cas, en effet, les altérations prédominent sur la plèvre pariétale, ce qui, par ailleurs, facilite l'opération.

5°) *Thoracotomie.*

Deux circonstances imposent la thoracotomie comme moyen diagnostique : d'une part, lorsque la poche pleurale est trop étroite pour permettre une pleuroscopie et, par là même, une biopsie sous contrôle de la vue; d'autre part, lorsque les radiographies ont montré l'existence d'une tumeur localisée isolée et pouvant être enlevée. La thoracotomie permet alors un geste thérapeutique. Dans ces cas, d'ailleurs, il peut s'agir de tumeurs bénignes accompagnées d'épanchement; l'examen histologique confirme le diagnostic.

En résumé de cette étude des méthodes diagnostiques de l'atteinte pleuro-pulmonaire isolée, nous pouvons dire que tous ces examens amènent des renseignements précieux qui doivent être groupés pour poser le diagnostic positif. Le caractère de néoplasie est apporté dans la majorité des cas par un ou plusieurs examens.

Il est cependant difficile, au regard des résultats obtenus, de trancher quant à la nature primitive de la lésion.

III. — RECHERCHES ETIOLOGIQUES.

Le problème étiologique se trouve donc posé, devant ces atteintes pleuro-pulmonaires métastatiques, d'apparence autonome. Une enquête clinique, radiologique et endoscopique va s'efforcer d'y répondre.

A. - Enquete clinique.

Elle comporte, outre l'anamnèse, un examen somatique minutieux des divers appareils. Certains seront plus précisément contrôlés, car toute néoplasie, à leur niveau, peut être à l'origine d'une atteinte secondaire pleuro-pulmonaire. Il s'agit du rein, de la thyroïde, des seins et de l'appareil génital. L'on ne saurait oublier l'importance fondamentale d'un examen gynécologique très précis, précédé d'un interrogatoire tout aussi précis. Il faut se souvenir que l'épanchement pleural ou l'atteinte parenchymateuse peuvent exister en dehors de tout autre syndrome, et parfois ce n'est qu'après s'être attaché à examiner très soigneusement, et à plusieurs reprises, l'appareil génital, qu'un mince détail orientera vers le diagnostic de départ.

Divers cas peuvent se produire :

1°) L'examen gynécologique est totalement normal (nos observations 1, 2 et 4);
Il peut y avoir cependant un cancer occulte de l'utérus ou des annexes, et il faudra savoir demander un examen endoscopique du petit bassin pour ne pas laisser évoluer une éventuelle tumeur maligne.

2°) L'examen gynécologique a permis de mettre en évidence certains critères de tumeur pelvienne; cette tumeur étant restée muette jusqu'alors. Là aussi, des examens complémentaires préciseront la nature de la tumeur génitale.

3°) Il existe manifestement une tumeur génitale d'allure maligne; cependant, il peut s'agir d'une tumeur bénigne dans le cadre du syndrome de DEMONS-MEIGS.

4°) Enfin, il peut y avoir une tumeur pelvienne sans aucun rapport avec la lésion pleuro-pulmonaire dont on recherche l'étiologie. Il faut alors orienter les recherches dans un autre sens.

B. - ENQUETE ISOTOPIQUE ET RADIOLOGIQUE.

Divers examens seront pratiqués :

— cartographie thyroïdienne;
— transit gastro-duodénal;
— lavement baryté;
— urographie intra-veineuse;
— mammographie;
— hystéro-salpingographie.

Ces recherches, motivées par la découverte de cellules néoplasiques dans le liquide de ponction pleurale ou par une image de métastase pulmonaire, peuvent demeurer non concluantes. On s'attachera alors à pratiquer des examens plus précis, surtout en ce qui concerne la sphère génitale. Une exploration apparaît alors primordiale.

— Il s'agit de la *lymphangiographie* ou *lymphographie :* la visualisation du système lymphatique se révèle d'un intérêt tout particulier dans l'étude des cancers gynécologiques. La lymphangiographie objective, en effet, très souvent, un envahissement métastatique ganglionnaire insoupçonné. Les ganglions lymphatiques envahis par la prolifération cancéreuse présentent des images caractéristiques. On constate une augmentation en volume et en nombre des ganglions visualisés; leurs bords sont irréguliers, déchiquetés. A un stade plus avancé de l'envahissement néoplasique, ils présentent des images lacunaires plus ou moins impor-

tantes siégeant habituellement à la périphérie. C'est ce qu'a montré la lymphographie réalisée sur la malade de l'observation n° 2. Enfin, les ganglions lymphatiques sont totalement invisibles sur les radiographies si tout le tissu ganglionnaire lymphoïde a été détruit et remplacé par la prolifération métastatique. En effet, les tissus cancéreux ne possèdent pas de circulation lymphatique, et il n'y a pas de communication entre les vaisseaux lymphatiques afférents d'un ganglion et une métastase ganglionnaire. Toutefois, en regardant attentivement, on voit souvent le sinus périphérique opacifié qui dessine, avec plus ou moins de netteté, le contour de la métastase ganglionnaire.

Dans certains cas, on notera des trajets anormaux des vaisseaux lymphatiques afférents qui contournent la région considérée; on verra un reflux contro-latéral important de lipiodol, et parfois l'absence de progression du liquide de contraste au-delà de ces ganglions. De plus, assez fréquemment, l'opacification des vaisseaux lymphatiques persiste en amont de ces régions, témoignant d'une stase lymphatique importante.

L'interprétation d'un lymphogramme est néanmoins souvent difficile, et tout particulièrement en raison de l'existence toujours possible d'images lacunaires au niveau de ganglions indemnes d'envahissement néoplasique. De telles images se rencontrent après un processus infectieux responsable de remaniement fibreux ou graisseux des ganglions. La très grande fréquence avec laquelle de tels phénomènes de dégénérescence s'observent au niveau des ganglions inguinaux superficiels doit rendre le médecin très prudent dans l'interprétation de toute image suspecte à leur niveau.

Enfin, toute irradiation préalable pose également un problème délicat d'interprétation, vu le remanie-

ment important qu'elle entraîne au niveau des ganglions.

En conclusion, on peut dire que l'exploration radiologique du système lymphatique en gynécologie rencontre plusieurs applications :

— recherche et localisation précise d'éventuelles métastases ganglionnaires d'un cancer que l'examen clinique ne permet pas encore de suspecter;
— contrôle d'une malade traitée par irradiation afin de juger de l'efficacité de la thérapeutique;
— possibilité pour le chirurgien de vérifier, en cours d'intervention, la valeur d'une lymphadénectomie et de la compléter si nécessaire.

Cette technique, outre son intérêt diagnostique certain, permet de choisir la thérapeutique la mieux adaptée au cas étudié.

C. - Enquete endoscopique.

1°) *La cœlioscopie ou laparoscopie.*

« Pouvoir explorer est, à mon avis, une grande partie de l'art », devait écrire Hippocrate, il y a 25 siècles. Explorer est le but de la cœlioscopie qui consiste à regarder dans la cavité abdomino-pelvienne à l'aide d'une optique introduite dans l'abdomen préalablement distendu par un pneumopéritoine. Actuellement, le terme de cœlioscopie est employé unanimement par les gynécologues, français en particulier, alors que le terme de laparoscopie tend à être employé exclusivement par les internistes et les chirurgiens généraux.

Voir les organes intra-abdominaux sans avoir à pratiquer une incision mutilante, y découvrir la lésion, cause des troubles, lui opposer une thérapeutique adéquate, tel est l'intérêt incontestable de la méthode qui présente donc divers avantages.

Examen peu choquant, d'exécution rapide, qui n'entraîne pas d'agression péritonéale étendue, cause d'adhé-

rences et d'occlusions, la cœlioscopie apporte un diagnostic précis et irréfutable dans la grande majorité des cas.

Les indications de la cœlioscopie sont nombreuses, mais l'on n'en parlera ici que comme moyen de diagnostic des tumeurs pelviennes, et plus précisément des tumeurs de l'ovaire.

En effet, le triomphe de la cœlioscopie reste la pathologie ovarienne, dont la connaissance s'est considérablement améliorée grâce à elle.

On peut dire que les frottis, l'hystérographie, les biopsies, les curetages permettaient déjà de faire le tour complet de l'appareil canaliculaire (trompes, utérus, col et vagin), mais l'ovaire demeurait souvent dans l'ombre, une ombre parfois menaçante lorsqu'il s'agissait de néo-formations minimes. La cœlioscopie apporte maintenant des renseignements précieux.

Sans vouloir décrire les aspects techniques de cette endoscopie, et les contre-indications qui sont actuellement très bien codifiées à la suite des nombreux travaux de Palmer en particulier (13), on peut citer deux auteurs pour terminer :

— Y. des Rieux, qui écrit : « la cœlioscopie, moyen d'investigation commode, souvent indispensable, est une intervention simple, dont justement la simplicité ne doit pas faire oublier la rigueur technique ».

— P. Funck-Brentano : « ce mode complémentaire d'examen rend actuellement les plus éminents services en pathologie gynécologique. Sa véritable contre-indication est l'absence d'un cœlioscopiste véritablement entraîné. La cœlioscopie ne s'improvise pas, mieux vaut ne pas en faire que d'en faire une occasionnellement ».

Une cœlioscopie a été pratiquée chez quatre de nos malades et trois fois elle a été positive :

— Observation n° 2 : cœlioscopie normale;

— Observation n° 3 : tumeur des deux ovaires;
— Observation n° 4 : tumeur bilatérale des ovaires;
— Observation n° 5 : masse ovarienne droite.

2°) *La culdoscopie.*

Il s'agit d'une variante de la cœlioscopie qui se fait, non par une voie transabdominale, mais par voie génitale, l'endoscope étant introduit dans le cul-de-sac de Douglas en passant par le vagin.

L'avantage de la culdoscopie serait d'éviter la création d'un pneumopéritoine artificiel.

Un second avantage serait de mieux dégager les annexes, la trompe en particulier, puisqu'elle « pend plus ou moins déroulée le long de l'ovaire, au lieu d'être tassée dans la gouttière latéro-ovarienne » (PALMER).

L'on peut cependant reprocher à la culdoscopie de n'offrir qu'une vue partielle des organes génitaux de la femme, et de nécessiter l'emploi de quartz à vision latérale qui transmet une luminosité plus faible que le quartz à vision directe.

Ce mode d'exploration nécessite par ailleurs un très grand entraînement de l'opérateur, moins pour l'application de la technique que pour l'interprétation des images pelviennes vues sous un angle inhabituel.

D. - BILAN DE DIFFUSION.

Nous nous bornerons à faire ici un rappel tout à fait classique sur lequel nous n'insisterons guère :

— recherche systématique d'un épanchement pleural controlatéral;
— bilan d'atteinte pulmonaire parenchymateuse ou médiastinale éventuelle.

Il faut noter ici l'intérêt et la valeur de la bronchoscopie qui doit être faite systématiquement.

— radiographie de l'appareil osseux et myélogramme permettant d'établir s'il existe une atteinte

osseuse;
— épreuve à la B.S.P., phosphatases alcalines, scintigraphie hépatique à la recherche de métastases hépatiques.
— enfin, divers examens tels que le *fond d'œil, l'E.C.G.* complèteront ce bilan de diffusion métastatique.

IV. — DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La difficulté n'existe qu'en cas d'épanchement pleural; le lâcher de ballons et la miliaire parenchymateuse affirment rapidement leur nature néoplasique.

Devant un épanchement pleural isolé, ne faisant pas sa preuve histologique, il faudra éliminer deux syndromes très distincts :

— le syndrome de DEMONS-MEIGS, d'une part,
— le mésothéliome malin primitif d'autre part.

A. - LE SYNDROME DE DEMONS-MEIGS.

Si, rétrospectivement, il semble bien que ce soit SPIEGELBERT, en 1866, puis CULLINGWORTH, en 1879, et LAWSON-TAIT, en 1892, qui aient observé les premiers un tel syndrome, c'est DEMONS qui en précisa les caractères cliniques au congrès de chirurgie de mai 1900, et qui en indiqua les caractères évolutifs et thérapeutiques lors des années suivantes.

C'est à MEIGS (du Massachussetts General Hospital de Boston) que revint, en 1937, le mérite de faire la synthèse des travaux précédents, et de publier de nombreuses observations.

Il définit ce syndrome par sa triade symptomatique habituelle, à savoir : un épanchement ascitique, une pleurésie associée et une tumeur bénigne de l'ovaire (fibro-thécome surtout, tumeur de la granulosa, goître

ovarien), à l'origine de ces épanchements. Il insista sur le contraste entre les signes cliniques de malignité, et la bénignité de la tumeur.

Le syndrome de DEMONS-MEIGS s'observe chez la femme, surtout entre 40 et 60 ans; le plus souvent, des signes abdominaux ouvrent la scène : syndrome ascitique, tumeur pelvienne. Plus rarement, il s'agit de symptômes thoraciques : gêne, dyspnée, toux, point de côté. Un épanchement pleural est découvert, habituellement unilatéral droit, quelquefois bilatéral. La triade symptômatique associant ascite, pleurésie et tumeur génitale n'est pas toujours complète; l'un des 2 épanchements cœlomiques pouvant manquer, du moins au début de la maladie.

Le diagnostic différentiel est parfois délicat lorsque la pleurésie est isolée. Les épanchements sont très abondants, récidivants. Le liquide séro-fibrineux ou hémorragique, évoque une pleurésie néoplasique; l'état général est souvent conservé.

Tous les examens pratiqués pour rechercher une étiologie, y compris l'examen gynécologique, restent souvent sans résultat. La cœlioscopie apparaît alors indispensable et primordiale, et une fois de plus on voit combien cet examen complémentaire est important dans le bilan étiologique d'une pleurésie en apparence autonome chez la femme.

La pathogénie de ce syndrome de DEMONS-MEIGS reste actuellement méconnue. Il s'agit toujours de tumeur génitale bénigne, cependant, en l'absence de traitement chirurgical, ce syndrome n'est sensible à aucune thérapeutique, et évolue progressivement vers la cachexie, ou plus rapidement du fait d'une insuffisance cardiaque.

B. - Le mesotheliome malin pleural primitif.

Le diagnostic de tumeur maligne primitive de la plèvre est d'une grande actualité. L'association de critères cliniques, radiologiques et même histologiques, ne suffisent pas toujours à porter le diagnostic, et en particulier ne permettent pas d'éliminer de façon formelle une tumeur pleurale secondaire à une néoformation primitive cachée. On recherche un mésothéliome malin dans tous les cas d'épanchement pleural néoplasique ne faisant pas sa preuve histologique rapide. L'homme semble plus atteint que la femme.

Du point de vue étiologique, il semble que l'exposition aux poussières d'amiante joue un rôle certain dans l'induction du mésothéliome, sans que l'on puisse affirmer la nature de son pouvoir carcinogénétique.

La maladie est longtemps latente; les signes cliniques ne se manifestent qu'à un stade avancé de l'évolution. La dyspnée s'aggrave rapidement avec baisse de l'état général, tableau de pleurésie et douleurs atroces, lancinantes, résistantes aux antalgiques. Cet épanchement pleural, d'allure autonome, chez la femme, devra être distingué des pleurésies révélatrices de cancers génitaux ou du syndrome de Demons-Meigs.

Le diagnostic positif, parfois orienté par la radiologie, se fait par la biologie, la cytologie et l'anatomopathologie. Il est bien connu que les tumeurs malignes d'origine mésothéliale posent fréquemment à l'anatomopathologiste de difficiles problèmes d'identification. C'est pourquoi la caractérisation, au cours de ces dernières années, de l'acide hyaluronique, sécrété de façon spécifique par ces tumeurs pleurales, a suscité beaucoup d'intérêt.

C'est à Meyer et Chaffee (24), en 1940, que revient le mérite d'avoir isolé ce mucopolysaccharide dans un liquide pleural prélevé au cours de l'évolution d'un

mésothéliome malin. Divers travaux ont suivi, le plus important ayant été réalisé en Afrique du Sud par WAGNER, MUNDAY et HARRINGTON, en 1962 (24). Ces auteurs ont réussi à identifier, sur des fragments tissulaires tumoraux, l'acide hyaluronique par le test à l'hyaluronidase, puis à le doser.

Le point de la question a été réalisé par les auteurs lillois. En 1967, HAVEZ et coll. (24) rapportent les résultats d'une recherche systématique de l'acide hyaluronique dans 68 cas de liquides pleuraux d'étiologies très diverses. Dans cette étude, l'acide hyaluronique n'était retrouvé que dans les liquides de malades porteurs de mésothéliomes malins confirmés à l'histologie. En 1970, BOERSMA (7) identifie de façon formelle l'acide hyaluronique dans des liquides pleuraux non visqueux, par des procédés sensibles et spécifiques permettant ainsi d'affirmer le diagnostic de mésothéliome malin primitif.

L'école lilloise (16) publie, en 1971, une étude histochimique systématique portant sur 81 liquides pleuraux; elle apporte des arguments pour différencier les tumeurs pleurales primitives des tumeurs secondaires d'origine digestive ou génitale. La caractérisation et l'isolement de l'acide hyaluronique sont réalisés par électrophorèse et chromatographie; le dosage en est alors possible.

De cette étude histochimique globale, il ressort qu'une sécrétion plus ou moins importante d'acide hyaluronique est pratiquement constante tant dans les liquides pleuraux que dans les fragments tissulaires tumoraux. De plus, une telle sécrétion semblerait assez spécifique de ces tumeurs car, dans une étude comparative sur des liquides et des fragments tissulaires provenant de néoplasies secondaires et soumis au même protocole histochimique, il n'a pas été possible de mettre en évidence l'existence d'acide hyaluronique. D'autre part, il semble que la quantité d'acide élaborée soit directement liée au type histologique de la tumeur.

Enfin, l'étude des différents tests histochimiques, effectués avant et après traitement antimitotique, semble montrer que le caractère sécrétoire de la tumeur diminue de façon très sensible dans le tissu tumoral, sans toutefois disparaitre complètement, après action de la thérapeutique. La recherche de l'acide hyaluronique dans le fragment tumoral peut donc, encore après traitement, apporter la confirmation du diagnostic.

Pour toutes ces raisons, et malgré certaines difficultés d'interprétation, les méthodes histochimiques de détection de l'acide hyaluronique apparaissent d'un grand secours dans le diagnostic des tumeurs malignes d'origine mésothéliale, sous réserve qu'elles obéissent à un protocole rigoureux mettant en jeu une batterie de réactions bien codifiées. Elles doivent être obligatoirement couplées avec des dosages répétés d'acide hyaluronique dans le liquide pleural en sachant que les résultats dépendent largement de la technique utilisée.

La ponction-biopsie de plèvre permet un diagnostic de présomption dans trois-quarts des cas par la cytologie et l'anatomie pathologique. La pleuroscopie est très évocatrice et possède une valeur diagnostique fondamentale. Elle montre une plèvre lisse, luisante, hérissée de bourgeons sessiles, réguliers, friables, dont le morcellement biopsique provoque le ruissellement d'une sérosité sanglante.

L'évolution fatale se fait en 12 à 18 mois avec atteinte des autres séreuses et accentuation des signes cliniques, en particulier dyspnée et douleurs.

V. — TRAITEMENT

1°) Les moyens therapeutiques :

Les métastases pleuro-pulmonaires révélatrices de cancers génitaux chez la femme posent des problèmes thérapeutiques difficiles. Lorsque le diagnostic du cancer primitif est révélé, toute la panoplie thérapeutique peut être utilisée, et on verra quelles en sont les indications.

Diverses techniques ont été proposées : la *chirurgie* occupe toujours une bonne place dans le traitement de la lésion mère; la *radiothérapie* et la *cobaltothérapie* classiques sont encore employées et rendent de grands services malgré leurs nombreux inconvénients.

On insistera davantage sur la *chimiothérapie antimitotique* qui est la plus fréquemment utilisée, et dans les 5 observations rapportées, le traitement général polychimiothérapique continu ou discontinu a toujours été institué.

Les métastases pleurales peuvent en outre bénéficier d'un traitement antimitotique local :

◆ *L'or radioactif* fut introduit en 1949 dans la thérapeutique des cancers des séreuses. Les résultats furent spectaculaires. Délaissée pendant quelques années, cette technique semble avoir la faveur des auteurs de langue allemande; c'est ainsi que les travaux de Sattler (45) d'une part, de Muller et Klaften (46) d'autre part, relatifs à l'utilisation de l'or radioactif pour le traitement des métastases pleurales (des cancers génitaux en particulier), semblent apporter un élément positif dans ce domaine. Après toute pleuroscopie ayant permis de déceler, au niveau de la plèvre, des micro-métastases de cancer connu ou encore méconnu (ovarien par exemple), Sattler injecte systématiquement 100 millicuries d'or radioactif dans la cavité pleurale (46). Un traitement de 2 à 3 semaines, convenablement conduit, suffit

en général pour obtenir une cicatrisation des lésions métastatiques. Une nouvelle pleuroscopie permet alors de visualiser la cicatrice sous forme de filigrane bleu-noirâtre.

Muller et Klaften (46) obtiennent également de bons résultats dans ce domaine, et préconisent l'injection systématique d'or radioactif dans les séreuses suspectes. Ces auteurs chiffrent en années les survies obtenues, même dans le cas de métastases pleuro-pulmonaires de cancer de l'ovaire inopérable, à condition que le traitement soit bien fait et suffisamment prolongé.

◆ *L'injection locale de produits antimitotiques*, tels que la caryolysine, est pratiquée par de nombreux auteurs. Ce produit, utilisé à dose suffisante, reste encore le plus actif de tous ceux préconisés jusque là pour la voie locale.

En 1955, a été réalisée la synthèse d'une moutarde à l'azote qui, après avoir donné quelques espoirs sur un certain nombre de processus néoplasiques (leucémie lymphoïde chronique, lymphosarcome), s'est avérée posséder la remarquable propriété d'être injectable dans les séreuses. Ce produit est la mannomustine ou Dégranol. Bien tolérée sur le plan local, mise à part une douleur possible, éliminée par l'adjonction de xylocaïne, la mannomustine n'entraîne aucune atteinte des organes hématopoïétiques. Si l'on compare l'activité de la mannomustine avec celle des autres antimitotiques qui furent utilisés par voie intra-pleurale, on constate que ce produit se classe parmi les meilleurs.

◆ *Le talcage de la plèvre* est une technique proposée dans les épanchements abondants et récidivants. Chambers (39), en 1958, fit remarquer que la symphyse est le mode de guérison habituel des pleurésies cancéreuses, que celle-ci survienne spontanément après thoracenthèse ou après thoracotomie.

La symphyse pleurale, provoquée par pulvérisation de talc stérile sous pleuroscopie, donne d'excellents résultats, et doit être utilisée. La technique doit s'inspirer d'un principe essentiel : assurer de façon permanente le contact constant des 2 feuillets pleuraux pour obtenir la symphyse. Les 2 plèvres ne doivent être séparées :

❖ ni par l'air susceptible de provenir d'une fistule bronchique,

❖ ni par du liquide résultant de l'irritation pleurale. Il faut pratiquer une aspiration continue, avec de gros drains; celle-ci nécessite de fortes dépressions; le talcage doit être réalisé avec 2 portes d'entrée, pour bien explorer la plèvre, pour faire une biopsie au besoin, pour bien talquer, et bien drainer car toute la réussite du talcage est fonction du drainage.

◆ Depuis 1966, *l'hormonothérapie progestative* est venue compléter la thérapeutique classique. Elle vint donc prendre le relai des autres moyens de traitement déjà connus.

Divers travaux modernes ont été rapportés à l'occasion du colloque de Lyon du 2 février 1970 sur le traitement des cancers génitaux féminins. Sonkin, Coudeyras et Thevenet (50) ont utilisé la Noréthindrone (Norluten ou Norfor) qui est un progestatif sans aucun œstrogène, à la dose quotidienne de 40 à 100 et même 120 milligrammes. Excellente tolérance, assez paradoxale d'ailleurs, de ce traitement correspondant au dosage commercialisé de 50 à 100 comprimés d'œstro-progrestatifs prescrits à titre contraceptif ou thérapeutique. Le traitement a porté sur des cancers de l'ovaire, de l'endomètre et du col utérin.

2°) Les indications therapeutiques :

La *chirurgie* n'est généralement indiquée que dans le traitement de la tumeur génitale; elle permet d'une part d'obtenir une preuve histologique formelle, et d'au-

tre part de réduire le parenchyme tumoral dans bon nombre de cas, voire même d'éliminer totalement la lésion primitive. Elle est donc souvent indispensable.

La *radiothérapie*, la *cobaltothérapie* et la *chimiothérapie* s'adressent également au cancer primitif. Leurs indications sont bien codifiées. Les agents physiques sont souvent contre-indiqués pour traiter les localisations secondaires.

L'or radioactif intra-pleural semble trouver une place réelle dans le traitement des épanchements métastatiques en particulier révélateurs de néoplasies génitales chez la femme; l'expérience des auteurs de langue allemande (46) paraît en effet apporter un résultat positif.

L'injection intra-pleurale de caryolysine ou de mannomustine donne également des résultats parfois très encourageants, et à la lumière des divers travaux réalisés (6), il semble que la mannomustine locale, dénuée d'effets toxiques, doive être prescrite devant toute pleurésie néoplasique qu'on sait rebelle à la thérapeutique classique, et essentiellement quand la cytologie de l'épanchement pleural est positive. On peut en effet en attendre, dans bon nombre de cas, soit un assèchement définitif, soit une diminution de l'épanchement.

Le talcage de la plèvre peut donner aux malades l'impression de la guérison, en leur permettant de mener une vie normale pendant un temps plus ou moins long, en évitant une récidive de l'épanchement pleural. Par le talcage, la symphyse est facilement obtenue, solide et définitive. Dans l'ensemble, les résultats obtenus par le talcage de plèvre sont bien supérieurs à ceux obtenus par les injections intra-pleurales de moutardes azotées ou d'or radioactif. Ces méthodes ne permettent d'obtenir l'assèchement pleural que dans 50 à 60 % des cas (39); la pachy-pleurite est fréquente, et la récidive possible.

L'hormonothérapie progestative s'adresse à la fois à la métastase et à la tumeur primitive, et en présence

de métastase révélatrice, elle ne pourra être administrée que lorsque le diagnostic de cancer génital aura été posé.

Dans le Service, la Noréthindrone (Norfor) est utilisée à la dose de 3 ou 4 comprimés, soit 60 à 80 mg par jour. Quelle que soit la localisation de la tumeur primitive, les effets subjectifs sont presque constants : sensation de mieux-être physique et psychique, reprise de l'appétit, diminution de l'asthénie; c'est là l'effet euphorisant et anabolisant bien connu des progestatifs.

Il s'y ajoute un effet antalgique parfois spectaculaire, permettant de diminuer ou de supprimer pour un temps les calmants majeurs.

Parallèlement, l'état général est souvent amélioré avec reprise de poids.

Les effets objectifs sont plus inconstants. On ne peut bien sûr en juger que dans les cas où le progestatif est employé seul et sur des lésions appréciables.

Des stabilisations et des régressions ont été observées, en particulier des diminutions ou disparitions d'images pulmonaires métastatiques, des assèchements d'épanchements pleuraux (50). Des coupes histologiques ont montré, à cette occasion, des modifications d'aspect avec apparition de signes de souffrance des cellules cancéreuses.

Soutoul et coll. ont également obtenu des résultats identiques (53). Ils ont conclu à une stabilisation de l'ensemble des processus néoplasiques et en particulier des métastases de très mauvais pronostic.

Il faut savoir que, souvent, les premiers jours du traitement sont marqués par une phase hyperhémique et congestive des lésions pouvant donner un aspect d'aggravation objective et subjective. Cet effet est passager et sans gravité.

Certains effets nuisibles peuvent se voir : agitation, fébrilité, trémulation, faciès vultueux mais non cushingoïde, métrorragie, ictère... leur pourcentage est cependant minime.

Des effets utiles ont été établis : l'utilisation de la NORETHINDRONE retentit sur la formule sanguine, et entraîne une polyglobulie discrète portant aussi bien sur la lignée rouge que sur la lignée blanche. Cet effet secondaire semble particulièrement intéressant chez les malades pour lesquelles doit être associé un traitement chimiothérapique. Celui-ci peut être ainsi prolongé au-delà des durées classiques. Ce phénomène permet aussi d'instaurer une chimiothérapie après préparation par la NORETHINDRONE chez des malades dont l'état initial interdit toute chimiothérapie.

Dans tous les cas, et comparativement aux traitemens polychimiothérapiques prescrits aux mêmes doses et au même rythme, on peut constater que les malades supportent mieux, à la fois plus longtemps et à plus forte dose, la chimiothérapie lorsqu'on l'associe à l'hormonothérapie progestative; cette tolérance se manifeste également sur le plan biologique.

Enfin, l'emploi de la NORETHINDRONE semble faciliter l'acte chirurgical qui devient possible sur des tumeurs primitivement jugées inopérables.

Dans les cas où le traitement ne semble pas agir, il est nocif d'arrêter, car à ce moment-là l'évolution se précipite. COUDEYRAS (50) cite plusieurs exemples, dont deux cancers de l'ovaire, où l'arrêt du traitement s'est soldé par une évolution très rapide.

Etant donné ce risque, il convient donc, lorsque la NORETHINDRONE ne paraît pas influencer l'évolution, de ne pas insister au-delà de trois semaines de traitement pour éviter plus tard un rebond nocif.

Enfin, SONKIN, COUDEYRAS et THEVENET (50) ont essayé la NORETHINDRONE chez quatre malades pré-

sentant des cancers du col, baso et spino-cellulaires; deux d'entre elles ont poursuivi leur évolution sans aucune amélioration; quant aux deux autres malades, elles se sont aggravées rapidement sous hormonothérapie. Depuis, ces auteurs proscrivent toute thérapeutique progestative pour les cancers du col.

Pour conclure, dans l'ensemble, on peut affirmer que les résultats obtenus dans le traitement des cancers génitaux et de leurs métastases par la NORETHINDRONE, sont légèrement supérieurs à ceux de l'hormonothérapie conventionnelle par les œstrogènes et les androgènes. L'utilisation de fortes doses prolongées est possible sans avoir à subir les désastreux effets secondaires de l'hormonothérapie qui conduisait bien souvent à une interruption trop précoce du traitement.

CONCLUSION

Cinq observations de métastases pleuro-pulmonaires révélatrices d'affections utéro-tubo-ovariennes, ont été colligées en cinq ans dans un service de Pneumo-Phtisiologie d'adultes du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. Dans trois cas, il s'agissait d'épanchement pleural séro-hémorragique d'apparence autonome; les deux autres cas concernaient, d'une part un lâcher de ballons, d'autre part une miliaire carcinomateuse diffuse. L'origine métastatique de ces affections pleuro-pulmonaires chez des femmes d'âge variable, a été établie avec de plus ou moins grandes difficultés, et a posé un problème étiologique.

Les investigations systématiques classiques, entreprises à la recherche de la tumeur primitive, se sont avérées négatives dans trois cas; seule, la ponction-biopsie de plevre a permis dans deux de ces derniers, une orientation diagnostique en faveur d'une origine ovarienne. Cet examen, de réalisation facile avec un minimum d'entraînement, est d'une complete innocuité et apparaît très rentable.

Des moyens d'investigation étiologique plus spécialisés ont dû parfois être employés. C'est ainsi que la cœlioscopie, examen peu choquant, d'exécution rapide entre les mains d'un opérateur entraîné, fut pratiquée chez quatre malades (Observations 2, 3, 4, 5), et trois fois elle a été positive (Observations 3, 4, 5). La lymphographie, réalisée chez une malade (Observation 2), a permis de mettre en évidence les classiques images lacunaires évocatrices de métastases ganglionnaires.

Dans tous les cas, un cancer génital a été découvert :

— 3 cancers de l'ovaire (E.O.A. papillaire) dont 1 associé à un cancer de l'endomètre.
— 2 cancers utérins dont 1 précité (E.O.A. cylindrique).
— 1 cancer de la trompe (E.O.A. papillaire).

Il ressort de ce travail que devant toute pleurésie d'allure primitive survenant chez une femme après la quarantaine, et qui ne fait pas sa preuve étiologique, une origine métastatique, notamment génitale, doit être envisagée.

La cœlioscopie et la lymphographie apparaissent comme des examens fondamentaux dans le diagnostic des pleurésies en apparence autonomes survenant chez la femme, et pour lesquelles les moyens d'investigation habituels se sont révélés négatifs.

Le diagnostic différentiel est à faire :

— d'une part avec le syndrome de Demons-Meigs qui associe classiquement une ascite, une pleurésie et une tumeur bénigne de l'ovaire. La différenciation peut être difficile si l'épanchement est isolé.
— d'autre part avec le Mésothéliome pleural malin primitif qui pose à l'anatomo-pathologiste de difficiles problèmes d'identification. A ce propos, de récents travaux ont précisé la valeur diagnostique sûre apportée par la mise en évidence d'acide hyaluronique dans le liquide pleural.

Les possibilités thérapeutiques sont liées à la précocité du diagnostic; l'élargissement du clavier antimitotique permet actuellement d'opposer un traitement utile à cet essaimage néoplasique. Outre la chirurgie appliquée à la tumeur primitive et, éventuellement, les agents physiques, la chimiothérapie antimitotique générale et locale, a des indications utiles.

Le talcage de la plèvre a donné, entre les mains de certains auteurs, des résultats fort encourageants.

Depuis quelques années, l'hormonothérapie progestative à forte dose est venue compléter la thérapeutique classique des cancers génitaux et de leurs localisations secondaires, en particulier pleuro-pulmonaires. Quelle que soit la part non élucidée de l'explication de leur action, les progestatifs de synthèse, en particulier la Noréthindrone à haute dose, méritent incontestablement d'entrer dans l'arsenal thérapeutique, à titre palliatif ou d'appoint, avec des effets certes inconstants, mais sans aucune menace d'incidents sévères d'intolérance.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 30 Mai 1972

Le Président de l'Université Paul-Sabatier :

L. LARENG.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aron (E.), Grunberg (R.) (Tours). — L'hormonothérapie anticancéreuse. *Gaz. des Hôp., 16,* 10 juin 1970, p. 513-518.

2. Balmes (A.) et Coll. (Montpellier). — Pleurésie métastatique symptomatique d'un cancer ovarien microscopique. *Corse Méditerranée Médicale, 16,* sept. 1970, p. 21-27.

3. Barrier (J.). — Traitement des tumeurs malignes de l'utérus par la progestérone à haute dose. *Entretiens de Bichat (chr. spé.). Expansion éd.* (229-34), 1967.

4. Bayon (N.). — Cancers génitaux féminins et progestatifs. *G.M. de France,* 77, n° 8, 10 mars 1970, p. 1833-1841.

5. Beauvieux (J.). — Quatre ans de pratique cœlioscopique. *Thèse Méd.,* Bordeaux, 1966, n° 205.

6. Bernadou (M.), Belhassine (T.), Freour (P.) et Coll. — Que peut-on attendre de la Mannomustine en injections intrapleurales dans les pleurésies néoplasiques. *Rev. Tuberc. Pneumol., 35,* n° 5, 1971, p. 561-568.

7. Boersma (A.). — L'acide hyaluronique dans le diagnostic des mésothéliomes pleuraux. *Thèse Méd.,* Lille, 1970.

8. Borelli (G.), Gallina (G.). — Metastasi polmonare calcificata di carcinoma papillifero dell'ovario. *Minerva Medica, 50,* 1959, p. 3414-3417.

9. Cerbonnet (G.). — Les progestatifs de synthèse dans le traitement des cancers génitaux féminins. *Rev. du Prat., 18,* 27, (21 oct. 1968) p. 3895-3903.

10. Cerbonnet (G.). — Une tumeur bénigne avec épanchement pleuro-ascitique : le syndrome de Démons-Meigs. *Méd. Prat.,* 1969, *25,* 353, p. 27-29.

11. Charpin (J.) et Weil. — Evolution spontanée des cancers secondaires pleuro-pulmonaires. *Rev. tuberc. Pneumol., 29* (7-8), 1965, p. 602-610.

12. Chretien (J.), Andre-Bougaran (J.) (Paris). — La ponction-biopsie de plèvre pariétale à l'aiguille dans le diagnostic étiologique des épanchements pleuraux. Etude de 847 prélèvements. *Soc. Méd. Hôp. Paris, 118,* 1967, n° 12, p. 1143-1154.

13. Cognat (M.), Desbrosses (J.). — Possibilités actuelles de la cœlioscopie en gynécologie. *Société de Chirurgie de Lyon.* Séance du 9 janvier 1969, p. 421-424.

14. Colloque international sur l'utilisation des progestatifs de synthèse dans le traitement des cancers génitaux féminins. Lyon, 2 février 1970. *Vie Méd., 51,* avril 1970/4, p. 2493-2496. *Gaz. Méd. Fr., 77,* 10 mars 1970, p. 1833-1841.

15. Cupa (M.). — De l'intérêt des ponctions-biopsies de plèvre dans le diagnostic étiologique des pleurésies. *Thèse Méd.,* Paris, 1968, n° 567.

16. Degand (P.), Boersma (A.), Havez (R.) et coll. — Apport de la recherche et du dosage de l'acide hyaluronique dans le diagnostic des mésothéliomes pleuraux. *Rev. Tuberc. Pneumol., 36,* n° 1, 1972, p. 119-126.

17. Demaille (A.) et Coll. — Hormonothérapie des cancers. *Clinique, 64,* fév. 1969 (109-20).

18. Feigelson (J.). — Qu'est-ce que... le syndrome de Démons-Meigs ? *Concours Méd.,* 1967, *89* (2), p. 290.

19. Fournier (Ph). — Technique et indications de la cœlioscopie. *Thèse Méd.,* Paris, 1966, n° 977.

20. Galy (P.), Brune (J.) et Coll. (Lyon). — Les pleurésies décelées avant 50 ans (Etude d'une statistique de 328 observations d'un service de pneumologie). *Actua., 3,* mai 1971, n° 44, p. 17-21.

21. Graham (J.), Burstein (P.), Graham (R.). — Pronostic significance of pleural effusion in ovarian cancer. *Amer. J. Obst. Gynéc.,* 1970, *106,* p. 312-313.

22. Guerin (M.-T.), Guerin (R.-A.). — Emploi des progestatifs dans le traitement des stades avancés des carcinomes mammaires et gynécologiques. *Sem. Hôp. Paris*, 1969, *45*, p. 3241-3243.

23. Hormonotherapie des tumeurs de l'ovaire. — XVII[e] Congrès biennal du Collège International des Chirurgiens. Paris, 19-25 avril 1970. *Sem. Hôp. Inf.* (15), 14 mai 1970.

24. Jagueux (M.), Pieron (R.) et Cosset (J.-M.). — Données actuelles sur les mésothéliomes malins, caractérisation histo-chimique de l'acide hyaluronique. *Journ. Franç. Méd. Chir. Thora.*, *26*, n° 1, 1972, p. 5-24.

25. Lampin (G.). — Contribution à l'étude des épanchements pleuraux et péritonéaux non métastatiques, en relation avec le syndrome de Démons-Meigs et certaines tumeurs malignes de l'ovaire (à propos de trois observations). *Thèse Méd.*, Lille, 1969.

26. Larcan (A.) et Coll. — Une nouvelle observation du syndrome de Démons-Meigs. *Ann. Méd. Nancy*, fév. 1964, 2, p. 200-205.

27. Lopes-Cardozo (E.). — Exsudat pleural accompagnant une tumeur de l'ovaire (traduit du néerlandais). *Ned. T. Geneesk*, 20 avril 1968, *112*, p. 737-741.

28. Lysgaard (H.). — Treatment of ovarian cancer patients with a pure progestin. *Data Folder*, *1*, 1[er] trimestre 1968.

29. Migueres (J.). — Epanchement pleural isolé et kyste séreux de l'ovaire : limites nosologiques du syndrome de Meigs. *Poumon et Cœur*, n° 8, 1963.

30. Migueres (J.), Jover (A.) et Vert (E.). — Essai de caractérisation biochimique des épanchements séro-fibrineux de la plèvre d'origine néoplasique. *Lille Méd.*, *11*, 2, 1966, p. 205-212.

31. Migueres (J.), Jover (A.) et Vert (E. et M.). — La fluorescence des tétracyclines : valeur comparée du test clinique et d'une technique personnelle pour le diagnostic de malignité des épanchements pleuraux. *Journ. Franç. Méd. Chir. Thora.*, *21*, n° 4, 1967, p. 409-419.

32. Migueres (J.), Jover (A.) et Abou (P.). — Valeur theorique et pratique de certains dosages enzymatiques au cours des épanchements pleuraux (Amylase, Phosphatases, Lacticodeshydrogenase). A propos de 129 observations. *Journ. Franç. Méd. Chir. Thora., 23,* n° 4, 1969, p. 443-458.

33. Migueres (J.), Jover (A.). — Biochimie des epanchements pleuraux. *Entretiens de Bichat,* oct. 1971.

34. Muller (P.) et Coll. — La place de la progesterone et des progestatifs de synthèse à hautes doses dans le traitement de l'adenocarcinome du corps uterin. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., 20,* sept.-oct. 1968, p. 386-389.

35. Papavasiliou (C.), Nicolaidis (C.). — Metastases pulmonaires du cancer du col uterin. Sur quelques cas traites par des agents chimiotherapiques. *Gyn. Obst., 69* (2), 1970, p. 187-194.

36. Poiret (C.), Marsy (S.), Gervez (L.). — Observation typique d'un cas de syndrome de Demons-Meigs. *Bull. Féd. Gyn. Obst. Franç.,* 1968, *20,* (3), p. 265.

37. Quesnel (J.) et Coll. — Le syndrome de Démons-Meigs. *Journal de Méd. de Caen, 6,* n° 1, 1971, p. 13-18.

38. Rivero (O.) et Coll. — Pulmonary metastases from utero-ovarian tumors. Possibilities of treatment. *Rev. Med. Hosp. Gen.* (Mex.), 1962, *25,* p. 21-30.

39. Roche (G.), Delanoe (Y.) et Moayer (N.). — Talcage de la plèvre sous pleuroscopie, resultats, indications, technique (A propos de 14 observations). *Journ. Franç. Med. Chir. Thora. 17,* n° 6, 1963, p. 677-692.

40. Rodesch (F.), Malherbe (J.). — Utilisation de la lymphangiographie pelvienne dans le diagnostic et le traitement des cancers du col uterin. *Bull. Soc. Roy. Gynéc. Obst.,* 1967, *37,* 75-84.

41. Roger (J.-G.). — La cœlioscopie. Exploration gynecologique courante en pratique hospitalière. *Thèse Med.,* Strasbourg, 1964, n° 33.

42. Rosenblatt (M.-B., Lisa (J.-R.). — Simulation of lung cancer by metastases. *Journal of the Americ. Geriatrics Society, 15* 921, oct. 1967, p. 103.

43. Sattler (A.). — Bioptischer Nachweis des metastasierenden Ovarial Karzinoms vermittels Pleuro-Endoskopie und Bemerkungen zur Untersuchungsmethodik. *Krebsarzt*, 1954, *9* (6), p. 352-355.

44. Sattler (A.). — Ovarian cancer from the viewpoint of pleural biopsy and the significance of body cavity endoscopy for its exact diagnosis. *Wien. Med. Wschr.*, 1962, *112*, p. 545-548.

45. Sattler (A.). — Pleuroscopic demonstration of diaphragmatic metastases, strong evidence of an occult or mute ovarian carcinoma. *Gesundh. Wes.*, 1969, 24/33, p. 1552-1554.

46. Sattler (A.). — Der pleuroskopische Nachweis von Zwerchfellmetastasen ein Stringenter Hinweis auf ein Okkultes oder stummes ovarial karzinom. *Deutsch. Gesundh.*, 14 août 1969, *24* (Ger), p. 1552-1554.

47. Scarboschi (J.), Boutin (C.) et Coll. — Traitement des épanchements néoplasiques par talcage de plevre. *Presse Méd.*, 79, n° 41, 2 oct. 1971, p. 1814.

48. Seaman (W.-B.), Arneson (M.-D.). — Solitary Pulmonary metastases in carcinoma of the cervix. *Obst. Gynec.*, Philadelphy, 1953, *1*, 2, p. 165-176.

49. Sonkin (R.) et Coll. — Résumé des résultats obtenus par la Noréthindrone à doses fortes dans le traitement de certains cancers génitaux a un stade avancé. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.*, *18*, sept.-oct. 1966, p. 375-376.

50. Sonkin (R.), Coudeyras (M.), Thevenet (M.) (Paris). — L'utilisation de la Noréthindrone a doses fortes dans le traitement de certains cancers génitaux hormono-dépendants. *Gyn. Obst.* (Paris), 1969, *68*, n° 4, p. 355-372.

51. Soutoul (J.-H.), Lagabrielle (B.). — Les hormones progestatives dans le traitement des cancers gynécologiques. *Presse Méd.*, 77, 8 fév. 1969, p. 247-249.

52. Soutoul (J.-H.), Dujardin (A.) et Coll. — Un progestatif à fortes doses, 75 a 100 mg pro-die de diacétate d'éthinodiol, en complément de la chirurgie dans le traitement des cancers avancés de l'ovaire et de l'endometre. *J. Chir. Tours Centre-Ouest*, *3*, 1969/4, p. 243-247.

53. Soutoul (J.-H.), Jabot (Ch.) et Coll. — Résultats cliniques obtenus par l'administration de diacétate d'éthinodiol à doses massives dans les cancers avancés de l'endomètre et de l'ovaire. *Société Franç. de Gynéco.* — Séance du 21 avril 1969. Paris.

54. Sreedharan (T.). — Some interesting aspects of pleural effusion and ovarian cancer. *Indian Pract.*, 1965, *18*, p. 649-653.

55. Sylvestre (G.). — Les mésothéliomes pleuraux avec épanchement. *Thèse Méd.*, Lyon, 1968, n° 215.

56. Villar (J.). — Les tumeurs malignes primitives et secondaires de l'ovaire. *Rev. Prat.*, *15*, 1er juin 1965, p. 2173-2184.

57. Wolff (J.-P.) et Coll. — Valeur de la lymphographie dans le cancer du col utérin au stade I. *Rev. Franç. Gynéc.*, 1968, *63*, 4, p. 169-173.

58. Zeitoun (G.). — Le diagnostic positif des pleurésies cancéreuses isolées cliniquement primitives. *Thèse Méd.*, Lyon, 1960, n° 189.

Imp. LA TYPO-LINO - TOULOUSE